

最近慶大外科教室に於て悪性腫瘍患者に抗悪性腫瘍剤マイトマイシンC (以下MCと記す) を使用して臨床的に検討を行なつた。

MC 使用例は胃癌 11 例, 細網肉腫 3 例, その他線維肉腫, 絨毛上皮腫, 筋肉腫, ホジキン氏病各 1 例の計 18 例で, 尚骨髄性白血病の 1 例は MA を使用した。根治手術を行ない得た症例は筋肉腫の 1 例のみで他はすべて根治手術不能例である。

MC の使用法は 1 日量 1 mg を生食水に溶解して静脈注射を行ない, 一部腹腔内投与, 内服投与を併用したのがあり, 総使用量は最高 42 mg で, 尚副作用のため投与を中止した例がある。

副作用に就いて述べると, 臨床症状として現われた副作用は食思不振 2 例, 悪心嘔吐 1 例を認め, 又検査成績に見られた副作用としては尿所見で蛋白陽性となつたものの 2 例が認められたが, B・S・P 検査等には悪影響は認められなかつた。然し使用例の殆んど全例に白血球減少が認められ, 且つ使用中止後も白血球減少の続いた例もあつた。白血球減少に就いては使用前減少がなく使用後減少を認めたものが 17 例中 11 例あり, 使用前より軽度の減少があり使用により更に減少を来したものが 2 例中 2 例で, 尚白血球減少の為投与を中止し, 輸血等の処置を行なつても減少の傾向を認めたものがあり本剤使用上最も注意すべき点と思う。

MC 使用日数と白血球数の変動は使用後直ちに減少を来すもの, 或る一定量まで使用して初めて減少を来すもの, 更に使用中止後も減少の傾向を示すもの, 使用中止と共に増加の傾向をとるもの等がある。

次に臨床効果に就いて述べると, 19 例中 1 例は筋肉腫の根治手術後に再発防止の目的で使用したものであるが, その効果は観察期間が短く不明であり, 残りの 18 例は何れも根治手術不能の悪性腫瘍患者で臨床症状の変化は他覚的症状の好転として胃癌で腹水減少, 黄疸軽快各 1 例, 尿量増加 2 例を認め, 細網肉腫の 1 例に腫瘍軟化を来したのがあり, ホジキン氏病の 1 例で腫瘍縮小を来したもの, 又骨髄性白血病の 1 例で白血球数の減少, 血液所見の好転を認めたものがある。

自覚的症状の好転として胃癌の 1 例に疼痛の軽快せるものがある。延命効果は症例数, 観察期間が短いため不明である。

尚吉田肉腫皮下腫瘍を使用してカルチノフィリン (以下 CP と記す) と MC との併用治療実験を行なつた。

実験方法は 100 g 前後の雑系ラットを用い, 腹腔内移植後 4~6 日目の吉田肉腫腹水 0.1 cc を生食水で 0.2 cc に稀釈してラットの右背部皮下に移植した。移植後 4 日目より CP 及び MC を移植腫瘍の周囲に連続 7 日間

皮下注射して対照群と比較した。治療開始後毎日ノギスで 3 径を測り体積を測定した。

治療実験は 1 日投与量 pro kilo (1) CP 500 u+MC 100 mcg (2) CP 500 u+MC 10 mcg (3) CP 250 u+MC 100 mcg (4) CP 250 u+MC 10 mcg (5) 対照の 5 群に分ち各群 8 匹を以て 1 群とした。先づ生存日数を見ると, 腫瘍が消滅して 60 日以上生存せるもの治療群に 15 例, 対照群になく, 又消滅しなかつた例も治療群では延命を認める。各群の延命効果は腫瘍の消滅したものの第 1 群 4 例, 第 2 群 4 例, 第 3 群 4 例, 第 4 群 3 例で腫瘍の消滅しなかつたものの平均生存日数は第 1 群 32.0 日, 第 2 群 21.5 日, 第 3 群 30.3 日, 第 4 群 31.0 日, 対照群 12.8 日で何れも対照に比し延命を認める。尚皮下腫瘍発育抑制は, 第 1 群に最も著明で第 2, 第 3 群は略々同程度, 第 4 群の抑制は最も軽度であつた。

又病理組織学的に検討すると, 第 1 群では中等度の限局性壊死, ビマン性壊死を認め, 第 2, 第 3 群は中等度の限局性壊死, 軽度のビマン性壊死を認め, 第 4 群は何れも軽度であつた。

以上を総括すると, MC は臨床的には未だ症例数, 観察日数共に少く治療効果は不明であり, 殊に白血球数減少に対しては使用量, 使用期間, 使用中止時期, 投与方法等今後の検討に俟つべきであるが, 先に報告した如く吉田肉腫皮下腫瘍に対しては局所注射で或る程度効果を認め, 又 CP と併用した場合は単独使用の場合より腫瘍発育抑制, 延命効果はやや著明の様であり, 此の点に就いては更に実験を重ね検討を続ける予定である。

(97) アクチノマイシンの抗体産生並びに血漿蛋白に及ぼす影響

沢田秀作・山本 典・伊藤一二
芝 茂

大阪大学微生物病研究所臨床研究部外科

吾々の研究室に於ては, アクチノマイシンが細網細胞並びに網内系臓器に対し, 臓器組織親和性及び作用選択性を有する事を実験的に証明し, 数次にわたつて報告した。

今回吾々はその作用選択性に関する研究の一つとして, 網内系機能に密接な関係を有すると思われる, 抗体産生並びに血漿蛋白分層, 特に γ -グロブリンに及ぼすアクチノマイシンの影響について検討を加えた。

実験にはアクチノマイシン 1048 A (以下 ACM と略称) を使用し, 実験動物は 2~3 kg の家兎を用いた。

I 抗体産生に関する実験

実験方法。ACM 投与は 5 mcg/kg 投与の場合は 10 日間及び 20 日間連続投与し, 10 mcg/kg の場合は 10 日

間のみ連続投与とした。

免疫には 10~50% 牛赤血球浮游液 5 cc 宛 10 回、腸チフス菌 (H 901 W 株) 1 mg/cc 0.5% ホルマリン加生理的食塩水浮游液を 3 回総菌量 3.5 mg, 赤痢菌 (大野菌府中株) 0.04 mg/cc 生理的食塩水浮游液 (60°C, 30 分加熱死菌) を 2 回総菌量 0.08 mg, 及び 1% 卵白アルブミン生理的食塩水溶液 5 回 3 cc 宛等を用いた。

免疫と ACM 投与の関係は、ACM と同時に免疫開始のもの、中間免疫開始 (ACM 投与期間中に免疫を開始せるもの) 及び ACM 投与終了後免疫開始のもの 3 群に分けた。成績は各々所定の時期に血球凝集反応、細菌凝集反応、沈降反応及び Arthus 現象を行なつて判定した。

実験成績

(1) 血球凝集反応については、第 8 回免疫終了時において、対照群の 1,280 倍に比し、ACM 使用群では同時免疫開始のものは 320 倍、中間開始のものは 20~80 倍に過ぎなかつた。

(2) 細菌凝集反応 (腸チフス菌) による成績では、対照群は略々 51,200 倍の凝集素価を示すに反し、ACM 投与群では 12,800 倍以下であつた。

(3) 細菌凝集反応 (赤痢菌) では、対照群においては 12,800 倍の凝集素価を示すが、ACM 投与群では 6,400 倍に達したものは同時免疫群のみで他は何れも 3,200 倍以下であつた。特に 10 mcg 10 日間投与終了後免疫群では 1,600 倍以下で著明な差を認めた。

(4) 卵白アルブミンによる Arthus 現象並びに沈降反応については、Arthus 現象は緒方氏の基準により判定し、沈降反応は無稀釈血清に対し抗原減量重層法によつた。Arthus 現象の成績は ACM 投与群は対照群の III~IV 度に比し、その現われ方が非常に弱く、特に 10 mcg 投与群は I 度内外であつた。沈降反応に於ては、Arthus 現象ほど著明ではないが対照との間に差異を認めた。

II 血漿蛋白 (特に γ -グロブリン) に関する実験

実験方法。ACM は各々 3 日間連続静脈内に投与し、30 mcg, 20 mcg, 14 mcg, 10 mcg 及び 5 mcg/kg の各群に分けて実験を行なつた。対照として四塩化炭素による肝障害群並びにトリパン青による網内系填塞群についても同時に検討した。

血漿蛋白測定は早朝空腹時採血、血漿を分離し、総蛋白量は PRP-B 型日立蛋白計により又蛋白分層は HT-B 型日立セリウス装置を用い、電気泳動研究会の実施規定に従つて測定した。これと同時に肝機能検査として、B.S.P. 試験及び尿ミロン反応を行なつた。

実験成績。先づ ACM 投与群については、

(1) 肝機能検査は 30 mcg 群のみ肝障害を認めた。

(2) 30 mcg 投与群の総蛋白量はやや減少、アルブミンは著明に減少、従つて A/G 比の低下を認めた。 α 、 β -グロブリンは著明に増加した。 γ -グロブリンについては、3 日目に最も減少し以後著明に増加する。

(3) 20 mcg, 14 mcg, 10 mcg, 5 mcg 投与群についてみると、総蛋白量はやや減少程度、アルブミンは変化なく、従つて A/G 比も変化なし。 α -グロブリンはやや減少、 β -グロブリンは著変を認めず。 γ -グロブリンについては、20 mcg, 14 mcg, 10 mcg に於ては注射後 3~5 日をピークとして減少する。5 mcg においてはやや増加する。

(4) 四塩化炭素による肝障害群では、注射終了後 1 日目より γ -グロブリンが著明に増加し、トリパン青による網内系填塞群では、 γ -グロブリンの減少を認めた。

以上各実験成績を検討するに、ACM により抗体産生は明らかに抑制され、特に中間免疫開始並びに ACM 投与終了後免疫開始のものにおいて著明であつた。

又血漿蛋白分層においても、肝障害を認めた大量投与群では、四塩化炭素投与群と同様 γ -グロブリンの増加並びにアルブミンの減少を認めるが、肝障害を認めない群では、トリパン青による網内系填塞群と同じく何れも、 γ -グロブリンの減少を認めた。

SABIN 等によれば、抗体はグロブリンと密接な関係があり、特に γ -グロブリン分層にその大部分が含まれている様である。又抗体及び γ -グロブリンの産生場所については、主として網内系であると考えられているが他方淋巴球或は形質細胞等の説もある。

しかし吾々の研究室で証明した ACM が網内系を選択的に侵襲するという成績を考える時、私達の得たこの実験成績からもやはり ACM は網内系機能を静止抑制するものと考察する。又、抗体及び γ -グロブリンの産生部位についても、吾々の成績からして網内系がその大部分を占めるものであらうと考える。

(98) アクチノマイシン投与時における細網細胞の組織化学的検討

大向良和・伊藤一二・芝 茂

大阪大学微生物病研究所臨床研究部外科

山田正興

奈良医科大学解剖学教室

Hodgkin 氏病及び細網肉腫等に効果を期待されているアクチノマイシンと、網内系の関係については、既に屢々報告してきた。

今回は、この関係を組織化学的に観察するため、凍結乾燥 (ALTMANN et GERSH) 処理後、パラフィン包埋

した脾を、チオニン染色 (pH 4), MCMANUS 氏法 (過沃素酸—SCHIFF 反応), FEULGEN et ROSSENBECK 氏法, GOMORI 氏変法 (アルカリ性及び酸性フオスファターゼ) を行なつた。この様にして、細胞の増殖、生長に深い関係のある物質として、DNA, PNA を、一方細網細胞及び reticulin 等にある PAS 陽性物質を、又、これらの代謝に關する酵素の中フオスファターゼを検討した成績を報告する。

実験は少量長期間、大量短期間投与の2つに分け、前者ではラットを用いて腹腔内に 0.1~0.5 mcg/rat/day を 20~30 日間連続投与後 1 日で、後者ではマウスを用いて静脈内に 0.7~6.0 mcg/mouse/day を 3 日間連続投与終了後 1, 4, 8, 15 日と日を追つて脾を検査した。

アクチノマイシンは当研究室で従来より用いて来た 1048A である。猶、個々について H-E 染色を行ない、川井、松為等の組織形態学的な変化と組織化学的な変化の関連をも追求した。

これらの実験群の中、投与量の多いものでは明かに変化を認められたが、その他は程度が少いか又は殆ど認められなかつた。

正常マウス脾のチオニン染色像では、H-E 染色で鑑別困難な細網細胞及びそれに近い細胞は、細胞質メタクロマジー物質及び核小体により分類できるので、私は仮に I 型より VI 型迄に命名した。

投与量の多いものでは、細胞質メタクロマジー物質の少い核小体の判然としない I 型が多く、他の型は極く小数であることを知つた。そこで、実験動物の各脾について、マルピギー小体の辺縁部を観察部位として、細網細胞と考えられる細胞 200 個の中で、各型の比率を調べてみた。

対照としてラット (5 匹) 及びマウス (9 匹) の脾について、各細胞型の比率を求めた所、ラットとマウスの間には差があるがその各群の各々については、各型細胞の百分比はほぼ同様の傾向を示す。即ち I 型細胞は全般として多く、V 型 (核小体は認められぬが細胞質メタクロマジー物質が中等度にある)、III, IV 型 (核小体が明かに認められ細胞質メタクロマジー物質も中等度に見られる) がこれに続いている。又、VI 型 (V 型に類似するがメタクロマジー物質が非常に多い)、或は II 型 (II, IV 型に近似するがメタクロマジー物質がそれより少い) の細胞は甚だ僅少である。

少量長期間投与 1 日後の成績では、0.5 mcg 30 回投与より 0.25 mcg 20 回投与迄、I 型細胞は対照より更に多く認められ、II, III, V 型は全般として少い傾向にある。

大量短期間投与の場合も同様に、2.0 mcg 3 回、1.5 mcg 3 回では 1, 4, 8 日後に I 型細胞が著明に多く見

られ、15 日後に至ると対照より低下している。猶、1 mcg 3 回では 1 日後は対照と変りなく、7 日後では多くなつてゐる。

このチオニン・メタクロマジー物質は、三塩化醋酸、塩酸等の化学的処理及びリボヌクレアーゼ・テストにより、PNA であることを確認した。

MCMANUS 染色では、投与量の多い動物では、細胞間隙の PAS 陽性物質、reticulin 等が濃くなり、細胞質内に PAS 陽性物質を粒子状に含んだ細網細胞、或は核全体が PAS 陽性に出る細胞が所々に見られる。

対照群では、この様なものは非常に少く、一様に細胞質のうすく染色されたもので占められている。

アルカリ性フオスファターゼは対照群、投与群ともリンパ濾胞に検出され、酸性フオスファターゼは両群とも脾髄に強く検出された。このフオスファターゼ検出の度合は、アクチノマイシン投与により殆ど変化が認められず、リンパ濾胞の縮小、又は不明瞭になるに従い、その染色される形が異つてくる様である。

以上の結果を考察すると、一般にリンパ及び骨髄組織の固有細胞は、primitive reticular cell 及び貪喰能のある成熟型の 2 つに分けられる。MARSHALL 及び WHITE は、この中間にある細胞を activated reticulum cell と名付け、“primitive” のものでは細胞質 PNA は乏しく、“activated” になるに従い増加し、核小体も判然としてくると述べている。

そこで、アクチノマイシンで比較的増加する I 型細胞は、primitive reticular cell 或は成熟型の極く一部であり、アクチノマイシンで比較的減少する II, III 型細胞の大部分は activated reticulum cell と考えられるので、後者の細胞が、アクチノマイシン投与により特に影響をうけて減少するものと考察している。

MCMANUS 氏染色に於て、細胞質の PAS 陽性物質が粒子状になつた細網細胞は、投与量の多いものに多く見られ、特に、細胞の疎になつた部分に屢々認められる。従つて、この PAS 陽性物質とアクチノマイシンの間にも、何かの関係が存在するものと考察しているが、その詳細は目下検討中である。

成熟リンパ球に多いとされるフオスファターゼに余り変化を見なかつたことは、アクチノマイシンがこれらに対し、組織化学的検査の範囲に於て、余り影響を及ぼさないものと考えることができる。

(99) アクチノマイシンの含鉄酵素に及ぼす影響

堀野一男・伊藤一二・芝 茂
大阪大学微生物病研究所臨床研究部外科

アクチノマイシンの細網細胞及び網内系臓器に対する組織親和性及びに作用選択性については既に数次にわたって報告して来た。

今回はアクチノマイシンが生体内の代謝機構に及ぼす影響について観察した成績の一部を述べる。実験にはアクチノマイシン 1048A (以下 ACM と略称する) を使用した。

先ず ACM が TCA サイクルに如何なる影響を及ぼすかを観察する手段として、モルモットを用い、尿中アセトン体重及びクエン酸量の消長を追求した。

実験材料及びに方法 体重 350~400 g (雌) のモルモットを用い、豆腐粕・麩のみで飼育し、経口的に酪酸ソーダ (pH 7.0) 及びクエン酸ソーダ (pH 7.0) を各各 1 日量・1 cc/100 g 負荷して 24 時間尿中のアセトン体量、クエン酸量を測定した。アセトン体は BEHRE, BENEDICT 氏法、クエン酸は UMBREIT 氏法で定量した。ACM は腹腔内に投与した。

実験目的に沿うため種々の予備実験を行なつたが、その結果、脂肪酸の負荷としては 35% 酪酸ソーダ、TCA サイクル上の物質としては 25% クエン酸ソーダを用いる場合、モルモットの 24 時間尿中に 1~1.5 mg の軽度のアセトン体の増加を見る状態を見た。そこで之を基礎として爾後の実験を行なつた。

その成績は、ACM 80 mcg 1 回投与に於ては 2 日 3 日目に、50 mcg 4 回投与に於ては 3 日 4 日目に、3~4 mg のアセトン体の増量を認めた。クエン酸量については ACM 80 mcg 投与後 3 日目の尿について測定したが、ACM 80 mcg 投与のみでは尿中排泄量の増加は認めず、又酪酸ソーダ・クエン酸ソーダの負荷のみでも尿中クエン酸量は増加しないが、之に ACM 80 mcg 投与すると約 4 倍以上の増加を認めた。

そこで、このように、ACM 投与によつて、尿中アセトン体及びクエン酸の増量を来すことは ACM が TCA サイクル上の酵素系に影響を及ぼし、その機能不全を招来したためではないかと考えた。

従つて吾々は TCA サイクル上の 1, 2 の酵素をとらえて ACM の影響を追求しようとした。

先ず前の実験により、クエン酸の尿中排泄量の増加を認めたので ACM の影響はアコニターゼの部分にあるのではないかと考えた。そこでラツテ心筋を用い 1/50 M シス・アコニット酸 1.0 cc (20 μ M) を基質として、ツンベルグ管を使用し、嫌氣的条件下で 37°C 10 分間反応後発生するクエン酸量を測定、そのクエン酸量をもつてアコニターゼ活性とした。

その成績は ACM 無添加では平均 0.85 mg (4.4 μ M), ACM 5 mcg/cc では平均 0.8 mg (4.2 μ M), ACM 10

mcg/cc では平均 0.75 mg (3.9 μ M) で ACM はアコニターゼ活性に対しては何ら影響を与えない事を知つた。

そこで次にコハク酸酸化酵素系について実験を行なつた。コハク酸酸化酵素系の活性は 1/2 M コハク酸ソーダ (0.2 cc) を基質として Warburg 検圧計を用いて O₂ 消費量を測定した。

マウス肝を用いての成績は ACM を添加した場合、一般に O₂ uptake の減少を認めた。特に ACM 4 mcg/cc の成績では 60 分値で約 80% 以上の減少を示す。

そこで、ACM がコハク酸酸化酵素系の如何なる部位に影響を及ぼすかを見るために、先ずメチレン青を加えて回復実験を行なつたところメチレン青により ACM 単独の場合に比較して O₂ uptake の回復を認めた。

さらにその上、青酸カリ・メチレン青を使用してコハク酸脱水素酵素活性のみを Warburg 検圧器を用いて測定した。その成績は ACM 10 mcg/cc の添加時でも O₂ uptake の減少は殆んど認められなかつた。

以上この 2 つのメチレン青による実験成績より ACM はコハク酸脱水素酵素には殆んど影響を与えない事を知つた。又ラツテ心筋を用いてのコハク酸酸化酵素系に対する実験でもマウス肝を用いての実験と殆んど同様の結果を得た。

尚チトクローム C 酸化酵素と同等と見なされる α -フェニル・ギアミン酸化酵素活性をラツテ心筋を用い、1/20 M α -フェニル・ギアミン (0.2 cc) を基質として Warburg 検圧計で測定した。その成績は ACM 1 mcg/cc・2 mcg/cc の添加で O₂ uptake の減少を示した。

以上の実験により、ACM は終末酸化酵素系、即ちチトクローム系の活性低下を来し、そのために TCA サイクルの機能不全を起すものであると考える。尚チトクローム系の如何なる因子に特に作用を及ぼすかについては目下検討中である。

その他 ACM の β -グルクロニダーゼ、アミノ酸酸化酵素、カタラーゼ、キサンチン酸化酵素系に対する影響についても実験を行なつたが今回は之を省略する。

追 加 松浦 潔・藤田吉四郎 相羽達雄・浮島仁也・飯島登 (東大木本外科)

先に発表した新制癌物質ヘマトポルフィリン水銀塩に就き、正常マウス肝カタラーゼ活性度に及ぼす影響に関する 2, 3 の興味ある所見を得たので追加する。

肝カタラーゼの如く極めて変動の大きなものに関してはその判定に慎重を要する。私達は可及的同一飼育条件のもとに、マウス 500 匹を使用し、前後 5 回に亘る実験によつて次の様な所見を得た。猶、測定は Batteri-stern 器具によるガス容量測定法を行い、発生せる O₂ 量をもつてカタラーゼ活性度とした。

(1) ヘマトポルフィリン水銀塩は正常マウス肝カタラーゼを注射後5日より約2週間に亘り上昇せる傾向を認める。この傾向は160~200 mcg に於いて著明である。

(2) オキシチアン水銀とプロトポルフィリン水銀は1週間に亘る観察で肝カタラーゼを低下せしめるが、ヘマトポルフィリンはこれを上昇せしめる。ヘマトポルフィリン水銀塩は最初低下傾向を認めるが7日後には上昇傾向を示す。

(3) ヘマトポルフィリン及びヘマトポルフィリン水銀塩の肝カタラーゼ上昇作用は何れも約1週後から始まり、約2週間続くものと考えられる。

即ち現在までの私達の実験成績では、本物質は肝カタラーゼを微力ながら上昇せしめるものと考えられる。このことは金属ポルフィリンの肝機能亢進作用(神前)と先に私達が発表したエールリッヒ固型癌に対する制癌作用を考慮する時極めて注目すべき所見と考える。

(100) 末期癌患者に対する Carzinophilin 及び Thio-TEPA 動脈内挿管投与方法の成績について

白羽弥右衛門・酒井克治・林 敬三

海本世浩・福山謙二郎・丸井富士哉

大阪市立大学医学部白羽外科

私どもの教室では、手術不能の末期の悪性腫瘍患者に対して、末梢動脈枝から腫瘍の栄養動脈内に polyethylene 管を逆行性に挿入して、これを通じて抗腫瘍剤を投与方法、すなわち動脈内挿管投与方法を行なつておる。

その後教室では、この動脈内挿管法を用いて Carzinophilin 及び Triethylen Thio-phosphoramidate (Thio-TEPA) の臨床効果を検討しておる。

Carzinophilin 及び Thio-TEPA を投与した症例、とくに動脈内挿管法を行なつて、薬剤を投与した症例は、すべて広般な転移をもち、切除不能のものが殆んどすべてである。このうちの数例には原発腫瘍のみを切除し、転移巣はそのままにして動脈内挿管法を行なつた。

Carzinophilin は1日量 5,000 単位をもつて維持量とし、Thio-TEPA は1日 5mg~10 mg を投与した。なお Thio-TEPA の全身投与に際しては、筋肉内注射を原則とした。

症例2は入院当初右腸骨窩に大人頭大の腫瘍があり、右股関節の運動は不能で、右下肢に高度の浮腫を招来しておつた。連日 Carzinophilin を動脈内に投与したところ、投与後 60 日目、247,000 単位注入時には、下肢の浮腫が消失し、さらにその自動運動もやや可能となつた。また腫瘍そのものも小児頭大まで縮少し、硬度もやや軟

化したように思われた。

症例 16 は広汎な後腹膜転移のあつた胃癌例である。一応胃切除を行ない、その後動脈内挿管法を行なつて、Carzinophilin を47 日間に計 235,000 単位投与した。その間患者の全身状態は著しく恢復し、2ヵ月間放置しておつたが、何等悪化の徴がみられなかつた。第1次手術後3ヵ月目に再び試験的に開腹してみた所、前手術時後腹膜腔にあつた広範囲のリンパ腺転移腫瘍は全く見出されず、残つた胃の噴門部に近く帽針頭大の癌の小結節が小数認められたのみである。他の部に悪性腫瘍らしきものは全くなかつた。現在再び動脈内挿管法を行なつて経過を観察中である。

そのほか、症例 3, 9, 10 は動脈内挿管投与により腹囲が減少して、腹水の減少を思惟したが、投与終了後には再び腹囲が増大して来ておる。

Carzinophilin の副作用としては、白血球数減少の推移からみて、動脈内挿管投与方法によれば、全身投与時よりもより大量の薬剤を投与しうることが明かである。その他の副作用としては、発熱、悪心、嘔吐などがあるがこれらは果して薬剤自体によるものか、手術侵襲によるものかは明かでない。

さて症例4は1年前胃癌で胃切除を行なつたのち、再発を来し、癌性腹膜炎となつて来院した。直ちに動脈内挿管法を行ない 29 日間、計 165 mg の Thio-TEPA を投与した。すると腫瘍は縮少し、かつその境界も鮮明となつた。Thio-TEPA 投与終了時に採取した試験切片をみると、結合織が著しく増殖し、癌細胞には変性像が著明である。

Thio-TEPA の副作用は、Carzinophilin に較べると、白血球数減少が速かである。しかしその他の副作用をあらわしたものは少数例にすぎない。

以上、動脈内挿管法による Carzinophilin, Thio-TEPA 投与症例のうちで、自覚的にも、他覚的にも臨床症状の改善がみられた数例を経験した。しかしこれらの症例は結局は、すべて死への転帰をとつておる。このように私どもの経験では、これら薬剤の救命効果は未だ充分ではないが、このような挿管法によれば、不快な副作用である白血球数減少の程度が少く、大量の薬剤を病巣部に到達させ得るので、一時的にでも臨床症状の改善については延命効果をもたらしうるのではないかと思われる。

(101) カルチノフィリンを使用せる悪性腫瘍患者の剖検組織所見

久保内一男

慶応義塾大学医学部外科教室

悪性腫瘍の剖検組織所見では、死後の変化や、腫瘍自

体の特異性等のために抗腫瘍性物質による影響か否かを決定するには可成り困難があるが、私はカルチノファイリン (CP) を使用した悪性腫瘍 131 例中、剖検時腫瘍組織を採取し得た 25 例と、抗腫瘍剤を使用しなかつた 17 例を比較検討した。

使用例は癌腫 12 例、肉腫 9 例、ホジキン氏病 2 例、白血病 2 例で、夫々の剖検腫瘍組織に於ける変化と、肝腎脾の実質障害及び充血度を鏡見した。使用例では殆どの症例に腫瘍組織の退行性変化を認め、中でも腫瘍組織に於ける線維の増生は癌腫に強く、腫瘍細胞が遊離し鬆疎となるのは肉腫が少々強度であつた。壊死の形成、核の変性については両者はほぼ同じ程度に認められた。更にこの退行性変化は CP 使用量に略々比例する様で、多量使用したものの程変化も強く、臨床効果の認められたものが多い。肝腎脾に於ける変化も多量使用例程、血管充盈像が強く、実質細胞の萎縮変性が認められ、第 2 回東部支部会で武石が発表された様に骨髓血液像に種々の変化を認めた事と対照して興味ある所見である。

非使用の剖検例では、疾患の比率を使用例と略々同様にしたが、腫瘍組織の退行性変化も血管充盈も軽度である症例が多かつた。

以上の腫瘍組織の退行性変化を各個の症例で見ると、第 4 例の胃癌転移の肝臓腫瘍組織では、マロリー氏染色で癌細胞間に網状の青染した膠原線維の増生を認め、ために癌細胞は萎縮した感じを抱かせる。

第 15 例の細網肉腫では、頸部淋巴節の組織所見で、腫瘍細胞は縮小し、個々に遊離する部分も認められ、非常に鬆らになつている。第 14 例の細網肉腫の大動脈周囲の淋巴節でも、壊死の形成が著明であり、腫瘍細胞らしきものは認められず、肉芽組織様であつた。又第 15 例の細網肉腫の腹腔内淋巴節で、強拡大鏡見によると腫瘍細胞は核濃縮が著明であり、所により核は崩壊し壊死を形成している。

第 2 例の胃癌癌細胞の核は変性に傾き、特に核融解像が著明である。

以上の組織変化を各項目 (線維の増生、鬆疎化、壊死の形成、核の変化等) について変性の程度によつて分類し、その百分率から CP の影響を検討したところ、使用例の方に変性の強い症例が多く、特に腫瘍細胞の鬆疎化、核の変化が著明であり、腫瘍組織の線維の増生、壊死の形成でも 2 倍の強さを示した。

次に腫瘍組織以外の肝腎脾に及ぼす影響を組織像で見ると、循環障害は使用例の方が少々強度であり、腎臓で著明、肝臓で中等度、脾臓で軽度であつた。

即ち第 13 例の腎臓のマロリー氏染色では、細尿管上皮の萎縮変性が認められ、血管充盈が高度であつた。第

6 例の脾臓でも Sinus 内への充血が著明である。

以上を総括すると、使用例の方が充血程度の強度の症例が多く、この傾向は腎臓に著明で、肝臓がこれに次ぎ、脾臓では軽度であつた。又実質障害の症例数から見た百分率では、腎臓で使用例に萎縮変性の強度のものが少々多い他は対照例と大差を認めなかつた。

結論：私は CP を使用した 25 例と、非使用の 17 例の各剖検腫瘍組織の比較から、使用例に退行性変化の強度である症例が多い事を知り、恐らく CP の影響によるものであらうと推定した。又副所見として肝腎脾にやや充血傾向の増加するのを認めた。

(102) 白血病に対するカルチノファイリンの使用経験

田宮幸一・布施川理・須貝友昭・芝木秀俊
北海道大学医学部第 2 内科(主任 鳥居教授)

症例 1. . 15 才 8. 急性 (淋巴性) 白血病

昭和 30 年 3 月左後耳部淋巴腺の腫脹があらわれ、爾来徐々に頸部、腋窩部、鼠蹊部の淋巴腺腫脹が高度になり、昭和 31 年 9 月当科に入院した。入院時肝、脾の腫脹をともない、血清像は中等度の貧血と、高度の白血球増多 (75,500) を認め、その大部分 (74.5%) は稍幼弱な淋巴性細胞によつて占められていた。10 月末よりカルチノファイリン 5,000 単位を静脈内へ毎日注射すると、4 日目より 39°C 以上に達する弛張熱が出現し、同時に流血中の白血球は著明に減少し、8 日目には 2,700 となつた。直ちにカルチノファイリン投与を中止し、プレドニン投与に切りかえると、発熱は直ちに消失し、数日中に白血球数は 4,000~6,000 となり、百分率に好中球の増加と未熟淋巴球の減少を認めた。全身淋巴腺は軽度に縮小した。12 月下旬、白血球数は再び増加して 60,000 となつたので再度カルチノファイリンを使用すると、前回と同様の発熱と共に、白血球数は減少し、百分率は略正常化し、全身の淋巴腺腫脹は著明に縮小乃至消失した。その後約 1 カ月間の寛解を持續したが、2 月上旬再び白血球数の増加を来し、カルチノファイリン 2,000 単位宛 4 日間使用することにより前回と同様の効果を得た。5 月上旬に至り白血球数 120,000 に達し、肝、脾の著明な増大を認める様になり、カルチノファイリンにより白血球像の改善を認めたが、高度の貧血、心衰弱の下に死亡した。以上の如く本例は前後 4 回に汎つてその急性増悪期にカルチノファイリンを使用し、その都度白血球像の改善、淋巴腺腫の縮小を認め、約 1 カ月間持續する寛解を得たものである。

。症例 2. . 23 才 8. 急性白血病

昭和 30 年 6 月、両側下肢の神経痛様疼痛をもつて発

病し、昭和 31 年 8 月高度の貧血を主症状として当科に入院した。入院時鎖骨上部、両側腋窩部、鼠蹊部リンパ腺は小指頭大迄に散在性に腫脹し、左鎖骨下部に直径約 4 cm の円形皮膚浸潤を認めた。肝、脾は軽度に腫脹していた。血液像は中等度の貧血、血小板減少、白血球增多(20,700)を認め、その大部分(83.0%)は淋巴性に近い異常な未熟細胞によつて占められていた。

入院後輸血、ブレドニン投与等を実施すると疼痛は軽減し、貧血は稍恢復したが、白血球像には著変を認めなかつた。9 月、6 M.P. を使用すると、約 3 週間で白血球数は 1,000~2,000 に減少し、リンパ腺、鎖骨下の皮膚浸潤は殆んど消失し、その後約 3 カ月間著明な寛解を得た。12 月下旬、再び白血球像が悪化した為、カルチノフィン 1,000 単位宛 2 回、2,000 単位宛 4 日間注射すると、投与第 1 日目より白血球数は減少し、4 日目には 13,900 となつたので中止した。同時に 38~39°C の弛張熱をともなつた。中止後 1 週間で白血球数は再び増加し 38,000 となつたので、1 日 500 単位より始め、徐々に微量宛増加して使用すると、既に耐性出現の為か白血球数の減少は認められなかつた。

そこで 1 日 5,000 単位宛注射したところ、計 35,000 単位に及ぶと、突然 41°C 以上の高熱が出現し、白血球は高度に減少して、数日中には遂に零となり、全身のリンパ腺腫、左鎖骨下部の手掌大の皮膚腫瘍は急速に消失した。しかし高熱の持続と共に全身衰弱甚しく、輸血、ハイドロコチゾン、種々の抗生物質等の使用、その他、手段をつくしたが遂に及ばず 2 月 15 日死亡した。以上の如く本例はカルチノフィンにより一過性に白血球像、臨床像のを稍改善させることが出来たが、その使用方法が適切を得なかつた為か、所期の寛解をもたらし得なかつたものである。本例の剖検所見に於て特に注目すべきことは、諸臓器の白血病性浸潤はむしろ軽く、散在性の壊死巣及び出血巣が多く、且細菌叢を証明したことである。我々はかかる所見は、本来の白血病の病像が薬剤の作用によつて著明に修飾変化されたものではないかと考える。白血球著減の末期に敗血症となり死亡したものであろう。

症例 3. 36 才、♂. 急性骨髄性白血病

症例 4. 35 才、♂. 慢性骨髄性白血病

更に上記 2 例の骨髄性白血病にカルチノフィンを使用した。1 日 3,000~5,000 単位を 2~3 週間に汎り毎日注射したが全く無効であつた。

家兎の血液像および造血器に対するカルチノフィンの作用は、2,000 u/kg では白血球は軽度減少、リンパ球増多をしめすが、5,000 u/kg では白血球数は処置前値の 30% に激減、リンパ球減少著明で、10,000 u/kg では白

血球数は約 5%、リンパ球は殆んど消失する。赤血球系は 5,000 u/kg 以上で障害をうける。カルチノフィン大量投与により骨髄細胞減少、脾のリンパ濾胞萎縮、リンパ球消失がみられる。これらの結果はカルチノフィンが骨髄性白血病よりむしろリンパ性白血病に効果を示す臨床的事実と符合する。

(103) 8 Azaguanine の代謝

山元清一・柴田英夫

名古屋大学医学部産婦人科教室

吾々の教室に於いては以前より 8 Azaguanine を中心とする化学療法を行なつており、既にその成果を報告したが、本剤の代謝に関する研究は少く、なお不明な点が多い。そこでこの問題を解明し、本剤の使用上に 1 つの根拠をもたらそうとした。

実験には Paper chromatography, 紫外線下、螢光発色鑑別法及び Beckmann's spectrophotometer を応用して、家兎に 8 Azaguanine を注射し、その尿をもつて本剤の代謝を研究した。

Beckmann's spectrophotometer にて測定した固有吸収曲線により、8 Azaguanine は 250 m μ 、8 Azaxanthine は 265 m μ に最高吸光度の存在する事を知り、この波長にて夫々の吸光度を測定した。そこで既知濃度の 8 Azaguanine, 8 Azaxanthine を Paper chromatography に展開し、紫外線下に螢光を発せしめ、その部を浸出し、Beckmann's spectrophotometer にて濃度と吸光度の間に一定の關係を得て、被検尿につき同様に処置して、尿量と計算によつて、全量を測定した。又排泄開始時間の測定は、被検尿を Paper chromatography に展開し、紫外線下の螢光発色にて鑑別した。

その結果注射された 8 Azaguanine の一部分は脱アミノ作用を受けて、8 Azaxanthine として排泄され、一部分は 8 Azaguanine のままで排泄された。

この場合、尿中排泄開始時間は 8 Azaguanine 8 Azaxanthine 共に注射後 10分~30分 であり少量投与の方が大量投与よりも排泄開始時間が両者共に遅れた。

8 Azaguanine 及び 8 Azaxanthine の毎時間の尿中排泄量は、3 時間目より急減して、9 時間目に痕跡程度となつておる。また之を毎時間累計すると、注射後 3 時間迄に、注射量の 50% 前後が排泄され、注射後 12 時間迄に注射量の 80% が排泄された。その後 24 時間迄観察したが、12 時間以後排泄を認めなかつた。

試験管内の実験にて Flavin mononucleotide (FMN) が 8 Azaguanine の脱アミノ化を抑制する事を知り FMN と 8 Azaguanine との合併投与を行ない、次のように注射間隔により 5 群に分けて実験を行なつた。

- 第1群 FMN と 8 Azaguanine との同時注射
 第2群 FMN 注射の30分後 8 Azaguanine の注射
 第3群 " 1時間後 "
 第4群 " 1時間半後 "
 第5群 " 2時間後 "

その結果、FMN 注射の1時間後に 8 Azaguanine を注射した第3群は、第1時間目に 8 Azaxanthine の量が少く、24時間の合計にても 8 Azaguanine は 37%、8 Azaxanthine は 42%、合計 79% であり、8 Azaguanine の脱アミノ化される率が最も小であつた。同様の目的で Flavin Adenine dinucleotide (FAD) と 8 Azaguanine との合併投与を行ない、次のように注射間隔により5群に分けて実験した。

- 第1群 FAD と 8 Azaguanine との同時注射
 第2群 FAD 注射の30分後 8 Azaguanine の注射
 第3群 " 1時間後 "
 第4群 " 1時間半後 "
 第5群 " 2時間後 "

その結果、FAD 注射の1時間後に 8 Azaguanine を注射した第3群は、1時間目の 8 Azaxanthine の排泄が少く、2時間目に急増し、以後急減してゐる。これを累計すると、24時間尿中に排泄される 8 Azaguanine は 33%、8 Azaxanthine は 34%、合計 67% であり、8 Azaguanine の脱アミノ化される率が最も少であつた。

男性ホルモンは副腎皮質機能を抑制すると云われるが 8 Azaguanine の代謝に対し、特別の影響を認めなかつた。又 6 Mercaptopurine は核酸代謝阻害物質と考えられているが、8 Azaguanine の代謝に対し、特別の影響を認めなかつた。

8 Azaguanine の臨床使用に際してその注射1時間前に FAD の前注射を行なうことが、本剤の脱アミノ化がさまたげられ、そのために本剤の作用を最も有効にするものである。

(104) 1新8-アザグアニン・キレート化合物による吉田肉腫の化学療法(2)

榎原栄一

京都大学医学部微生物学教室

大阪学芸大学衛生学研究室

私は数年来腫瘍細胞の選択攻撃方法について探究を行ない、漸く1方法の応用を試みる事が出来た。それは Cobaltous bis-histidine chelate compound (以下CH-C) を担体として、これに抗癌剤の 8-Azaguanin を配位結合させて Cobaltous bishistidine chelate compound carrying 8-Azaguanin (以下 8-A·CHC) を試作

して用いることにより 8-Azaguanin と腫瘍細胞の代謝産物との間における CHC に対する配位子競合反応を利用したものである。8-Azaguanin が CHC に結合した Octa-hedral 型の錯塩を作ること及びこれが理学的並に生化学的性状の概略、ことに正常動物に無影響であるが、腫瘍動物の腫瘍に特異的に反応し、腫瘍細胞増殖による中毒症状は全く発現しないこと、又 Ehrlich ascites cancer マウス(接種7日目)に M/100 溶液 0.1 cc の連日投与1週間で 80% 以上の完全治癒率を示すことは前回の本総会席上で報告した。

今回は本錯塩を吉田肉腫ラットの治療実験によつて腫瘍への選択攻撃性を更に確認したので報告する。

(1) 8-A·CHC の M/100 溶液を試作し、対照のために 8-A·CHC の各組成物質の同モル溶液(ただ Histidine-Na は M/50 溶液とした)を調製し吉田肉腫腫瘍細胞接種(100,000コ)5日後より各群5匹とし、それぞれ供剤 1 cc づつを連日1回6日間尾静脈内に注射して延命並に治療効果を比較観察した。Cobaltous chloride 群は注射開始後間もなく下痢をおこして早期に斃死した。Histidine 群、8-Azaguanin 群、及び CHC 群は無処置対照群と略同程度の成績であつたが、8-A·CHC 群はこれらと全く異り腹水の減少著しく、6回の注射で全例完全に腹水消失、腫瘍細胞も崩壊し、1カ年後なおよく生存した。8-Azaguanin の腫瘍細胞に対する作用は Carcinostatic なものと云われているが、8-A·CHC は Carcinolytic で極めて特異的であつた。Ehrlich ascites cancer においても経験したように 8-A·CHC の皮下又は腹腔内投与方法では以上のような特性は軽度にししか現われなかつた。

(2) 家兎、ラット及び感染ラットを用いて、山形氏の Congo-red 法により 8-A·CHC 及び 8-Azaguanin の網内系侵襲作用の有無をしらべたが 8-Azaguanin は Congo-red と競合し、網内系に親和吸着することを認めしたが、8-A·CHC では全くこのような変化は認められなかつた。

(3) 8-A·CHC の M/100 溶液 0.1 cc を正常マウス及び Ehrlich ascites cancer 感染7日後のマウスの尾静脈内に注射し、尿中排泄の状況を Spectrophotometer により測定(-Log T)したが、正常マウスでは注射後3時間までに原型のまま殆んど排泄されたが、感染マウスでは8時間後もなお持続排泄され、しかも原型は少く、CHC 型及び吸収波長の異つたものが認められた。

(4) 8-A·CHC 感染マウス並に正常マウスの肝、心ホモゲネートの Succinoxidation には無影響であり、かつ感染マウスに M/100 溶液 0.1 cc の1日1回の連注は Succinoxidase 活性低下を阻止した。

(5) CHC は配位座空所に酸素分子の吸収があるが、8-A·CHC は酵素吸収を全く起さなかつた。

以上の実験成績により 8-A·CHC は吉田肉腫腫瘍感染ラツテ (感染後 5 日目注射) の腫瘍細胞に特異的攻撃を發揮し、M/100 溶液 1 cc づつ僅か 1 日 1 回 6 日間の治療で 100% 治療に導いた。その作用は腫瘍細胞に対し Carcinolytic に働くものである。

(105) グアニルヒドラゾン類の抗癌性に就て

西村民男・小沢啓邦・高岡 満
北里研究所

吾々の研究室において合成したベンズアルデヒド、アルキルフェニルケトン、桂皮アルデヒド、 α -ブロム桂皮アルデヒド、ベンザルアセトン、 α -ブロムベンザルアセトン、 α -メチルベンザルアセトン、フルフリデンアセトン、グルコース、ナフトキノン等のグアニルヒドラゾン 54 種類、マンニツヒペース 8 種類を用いてエールリツヒ腹水癌に対する抗癌性を試験した。スクリーニングは次の如く行なつた。

癌細胞約 5×10^6 個を含む生理的食塩水稀釈腹水 0.2 cc をマウスに腹腔内移植し、24 時間後に腹水を穿刺し塗抹薄層標本を作つて対照とする。その後試料の 1 mg/cc 水溶液 0.5 cc を腹腔内に注射して 24 時間後に再び腹水穿刺の薄層標本をギムザ染色によつて検する。癌細胞の百分率によつて次の如く効果を判定する。

卍 0~5% 卍 6~15% 卍 16~30%
+ 31~50% ± 50~60% - 60%以上

α -ブロム桂皮アルデヒド、ベンザルアセトン、 α -ブロムアセトンのグアニルヒドラゾン及びこれらの *p*-ニトロ、*p*-クロル、*p*-ジメチルアミノ体、計 8 種類が卍を示した。マンニツヒペースでは 1-(*p*-及び *m*-ニトロフェニル)-5-ジメチルアミノペンテン-1-オン-3 のみが卍以上を示した。これらの中比較的毒性の少ないものは 1-(*p*-ニトロフェニル)-5-ジメチルアミノペンテン-1-オン-2 (No. 58)、ベンザルアセトン、グアニルヒドラゾン (No. 280) 及び α -ブロム-*p*-ニトロ桂皮アルデヒドグアニルヒドラゾン (No. 111) でマウスに対する 1 回注射の最大耐量は夫々 62, 125, 125, 7 日連続では夫々 < 31, 62, 31 mg/kg/day であつた。No. 58 では透明粘稠な少量の腹水貯留と肝縮小、No. 280 では鼓腸、No. 111 では脾の縮小が見られた。エールリツヒ癌に対する最小有効量は凡て 25 mg/kg であつた。これら 3 種類の薬剤を用いて次の如く延命実験を行なつた。移植後 1 週間後の腹水をストマイ及びペニシリン各 200 mcg 加生理的食塩水にて稀釈し、癌細胞 10^6 個を含む 0.2 cc をマウ

ス (DD δ) 腹腔内に移植し、24 時間後に治療を開始した。No. 58 の 62 mg/kg 2 日間隔注射群が 1.5 の延命率を示した他は No. 111, No. 280 何れにも延命効果は見られなかつた。No. 111, No. 280 は共に 31 mg/kg では第 1 回注射後だけ癌細胞を減少せしめるが次回以後は効果がない。No. 58 は 31 mg/kg でも著効を示すが注射完了直前に癌細胞が増加し始める。62 mg/kg 隔日注射の場合も同様である。No. 58 では静止核細胞の核変化 (凝集、断裂) が認められ、癌細胞の減少に代つて単核細胞が増加するのが認められた。腹水の貯留は No. 58 が最も強く抑制し、No. 111, No. 280 がこれに次ぐ。No. 58 は浸潤腫瘍の形成を著明に抑制するが No. 111, No. 280 では抑制効果は見られない。

(106) 抗腫瘍性物質による治療経験

金児克己・福島孝吉・明石哲二
進藤秀雄・佐々隆之・小林之誠
東大 美甘内科

昭和 29 年以降の美甘内科 Azan, Sarkomycin, Carzinophilin 使用例を集計した。

1) Azan; 耳下腺混合腫瘍・肺臓癌、胃癌、胆道癌、後腹壁リンパ腺癌、肝臓肉腫、細網肉腫、骨髄性白血病、デスゲルミノーム例等 33 例に、1 日 20~80 mg 使用、4~81 日、合計 80 mg~2,400 mg を使用した。治療効果としてはデスゲルミノーム例では著明に腫瘍が縮小し、全身所見の改善があり、慢性骨髄性白血病例では脾腫の縮小、白血球の正常化が認められたが、他は多少の自覚症の軽快の外は効果がなかつた。副作用として悪心、嘔吐、食思不振、注射部疼痛、著明な白血球の減少、Wenkebach 週期の不整脈が認められた。

2) Sarkomycin; 喉頭癌、肺、胃、胆道、大腸の癌及び慢性白血病例等 15 例に 9~45 日間、5.1~70 g の加療を行なつたが、自覚症の多少の改善を認める程度の効果に止つた。副作用も軽く僅か数例に悪心、嘔吐、顔面紅汐を来したのみであつた。

3) Carzinophilin; 肺臓癌、縦隔腫瘍、胃癌、肝癌、腎腫瘍、癌性腹膜炎、骨髄性白血病例等 31 例に、1 日最高 5,000~10,000 単位づつ静注し総計 10 万単位を治療 1 巡とした。全使用量は 5~40 日間、8,000~39,700 単位であつた。内 1 例の縦隔腫瘍及び 2 例の慢性白血病例では一応奏効と思われたが、他の症例では殆んど認むべき効果はなかつた。1 例の縦隔腫瘍例では Carzinophilin 50 日間合計 29 万 7000 単位の静注、1,000 単位 2 回の腫瘍内注入、及び Co $_{60}$ 200 γ 2 回の照射により縦隔腫瘍は漸次縮小し治療開始後 69 日後 X 線所見上完全に消失し、右胸骨像、第 2 肋間に出現した腫瘍も消失